

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055063 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(74) Anwälte: SCHWABE, Hans-Georg usw.; Stuntzstrasse
16, 81677 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00107

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Januar 2002 (08.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 01 307.8 12. Januar 2001 (12.01.2001) DE
101 33 004.9 6. Juli 2001 (06.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): FUMAPHARM AG [CH/CH]; Seetalstrasse 5,
CH-5630 Muri (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JOSHI, Rajendra,
Kumar [CH/CH]; Altstetterstrasse 224, CH-8048 Zürich
(CH). STREBEL, Hans-Peter [CH/CH]; Haldenstrasse
24, CH-6006 Luzern (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

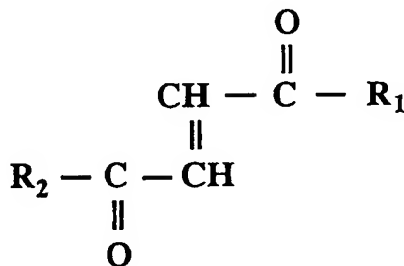
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FUMARIC ACID AMIDES

(54) Bezeichnung: FUMARSÄUREAMIDE



(57) Abstract: The invention relates to the use of fumaric acid amides of general formula (I) wherein R₁ represents OR₃ or a D- or L-amino acid radical NH-CHR₄-COOH bound by an amide bond, wherein R₃ is hydrogen, a straight-chain or branched, optionally substituted C₁₋₂₁-alkyl radical phenyl radical or a C₆₋₁₀-aralkyl radical and R₄ is a sidechain of a natural or synthetic amino acid, and R₂ represents a D- or L- amino acid radical bound by an amide bond or a peptide radical bound by an amide bond having 2-100 amino acids, wherein R₅ is a side chain of a natural or synthetic

amino acid, in the production of a medicament (1) for therapy of an auto-immune disease, (2) for use in transplantation medicine, (3) for therapy of mitochondrial diseases and (4) for therapy of NfκappaB mediated diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Fumarsäureamiden der allgemeinen Formel (I) in der R₁ für OR₃ oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L- Aminosäurerest NH-CHR₄-COOH steht, worin R₃ Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C₁₋₂₁-Alkylrest, ein Phenylrest oder C₆₋₁₀-Aralkylrest und R₄ eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und R₂ für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest NH-CHR₅-COOH oder einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100 Aminosäuren steht, worin R₅ eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, zur Herstellung eines Arzneimittels (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin sowie (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen sowie (4) zur Therapie von NfκappaB vermittelten Erkrankungen.

WO 02/055063 A2



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Fumarsäureamide

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte Fumarsäuremono- und -diamide bzw. Monoamidofumarsäuremonoester sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Fumarsäuredialkylester sowie Fumarsäuremonoalkylester und Salze derselben werden seit langem mit Erfolg zur Behandlung der Psoriasis verwendet. Diese Verwendung ist in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe beispielsweise die EP-A-0 188 749, DE-25 30 372, DE 26 21 214 oder EP-B-0 312 697.

Weiterhin beschrieben ist die Verwendung der Fumarsäuremono- oder -diester zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Polyarthrit, der Multiplen Sklerose (siehe DE 197 21 099.6 sowie DE 198 53 487.6), aber auch zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (siehe DE 198 53 487.6 und DE 198 39 566.3). Aus den nicht vorveröffentlichten deutschen Anmeldungen DE 101 01 307.8 sowie DE 100 00 577.2 ist außerdem die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung NFkappaB vermittelter Erkrankungen wie die Behandlung mitochondrialer Erkrankungen bekannt. Alle genannten Druckschriften beschreiben jedoch lediglich Fumarsäuremono- und -diester, gegebenenfalls in Form bestimmter Salze, das heißt Verbindungen, in denen eine oder beide Säurefunktionen der Fumarsäure mit einem Alkohol verestert sind.

Die genannten Fumarsäureester weisen wegen deren Flüchtigkeit bzw. Sublimierbarkeit jedoch den Nachteil auf, dass sie bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte, insbesondere in fester Form zur oralen Verabreichung, schwierig zu handhaben sind. Genauer

erfordert die Herstellung dieser Produkte Schutzmaßnahmen wie die Verwendung von Atemmasken, Handschuhen, Schutzanzügen usw.

Darüber hinaus werden die Fumarsäureester nach oraler Verabreichung im Magen-Darm-Trakt resorbiert und von allen Körperzellen unspezifisch aus dem Blutstrom aufgenommen. Um dennoch an bzw. in den Zielzellen einen therapeutisch wirksamen Spiegel des Wirkstoffs bereitzustellen, müssen daher entsprechend hohe Dosen verabreicht werden. Diese hohen Dosen führen wiederum zu den bekannten Nebenwirkungen der Fumarsäuretherapie wie Flush-Symptome (Rötungen) oder gastrointestinalen Reizungen (Übelkeit, Durchfälle, Blähungen). Die Nebenwirkungen können zwar, wie im oben genannten Stand der Technik beschrieben, durch die Verabreichung des Wirkstoffes in Form von Mikrotabletten erheblich gesenkt, jedoch nicht vollständig vermieden werden.

Gleichzeitig werden die Fumarsäureester im Blut rasch hydrolysiert und die Hydrolyseprodukte Alkohol und Fumarsäure bzw. Fumarsäuremonoester verstoffwechselt. Zum Erhalt therapeutisch wirksamer Spiegel ist daher eine wiederholte, häufig Verabreichung erforderlich. Zwar lässt sich bezüglich der Nebenwirkungen ein gewisser Gewöhnungseffekt beobachten, eine weitere Verringerung der Nebenwirkungsrate wäre jedoch wünschenswert.

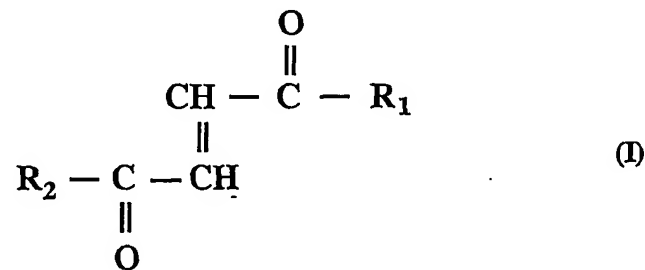
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Fumarsäurederivate und deren Verwendung zur Verfügung zu stellen, die sich gezielt verabreichen lassen, beständiger gegenüber der Hydrolyse und einfacher zu handhaben sind.

Gelöst wird die vorliegende Aufgabe durch bestimmte Fumarsäuremono- und -diamide bzw. Monoamidofumarsäuremonoester, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie bestimmter Erkrankungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Fumarsäurediamide bzw. Monoamide sind bereits in US-A-5,242,905 und US-A-5,214,196 an Blank zur Therapie der Psoriasis beschrieben. Allerdings beschreiben die genannten Druckschriften lediglich die Herstellung einzelner Fumarsäuremono- oder -diamide. Nicht beschrieben ist die Herstellung pharmazeutischer Produkte und die Applikation der Amide

am Menschen. Als theoretischen Vorteil der Fumaramide gegenüber den Fumarsäureestern nennen die Druckschriften die Bereitstellung bestimmter Aminosäuren aus den Fumaramiden in den Keratinozyten, zur Komplettierung eines defizitären Stoffwechsels bei der Psoriasis.

Die Erfinder haben nun überraschen gefunden, dass Fumarsäuremono- und -diamide bzw. Monoamidofumarsäuremonoester vorteilhaft zur Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt werden können. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt derselben daher die Verwendung von Fumarsäureamiden der allgemeinen Formel (I)



in der

R_1 für OR_3 oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ steht, worin R_3 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C_{1-24} -Alkylrest, vorzugsweise C_{1-6} -Alkylreste, ein Phenylrest oder C_{6-10} -Aralkylrest ist und R_4 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und

R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ oder einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100, vorzugsweise 2 bis 30 Aminosäuren steht, worin R_5 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist,

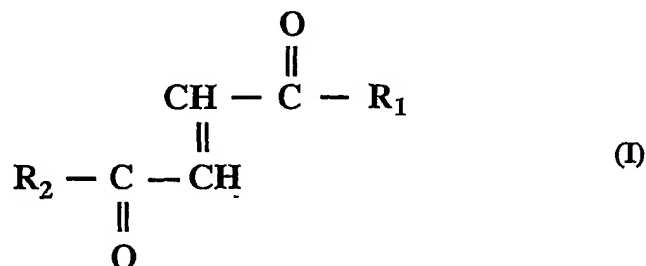
zur Herstellung eines Arzneimittels

- (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Polyarthrit, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der

- Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,
- (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (Host-versus-Graft-Reaktionen),
 - (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien sowie
 - (4) zur Therapie von NFkappaB vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata, (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarteritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteoarthritis, Gicht, Atherosklerosis, der Reiter's Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert T Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie, Adenoviralen Erkrankungen wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie (engl.: postherpetic neuralgia), der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV-(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling (engl.: cardiac remodeling), interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore (engl.: human tumor radiosensitization), der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika (engl.: multidrug resistance in chemotherapy), Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie Mamma Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloi-

schen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und den Castleman-Tumor.

In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Fumarsäureamide der Formel (I)



in der

R₁ für OR₃ oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest -NH-CHR₄-COOH steht, worin R₃ Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C₁₋₂₄-Alkylrest, vorzugsweise C₁₋₆-Alkylrest, ein Phenylrest oder C₆₋₁₀-Aralkylrest ist und R₄ eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und

R₂ für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest -NH-CHR₅-COOH oder für einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100, vorzugsweise 2 bis 30 Aminosäuren steht, worin R₅ eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist,

mit der Maßgabe, dass

- dann, wenn R₃ = H ist, R₂ ein Peptidrest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Gerinnungsfaktoren und Cyclosporinen, Derivaten und Fragmenten derselben, und
- dann, wenn R₁ = -NH-CHR₄-COOH ist, R₂ ein Peptidrest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Cyclosporinen, Gerinnungs-

faktoren und Derivaten und Fragmenten derselben, oder für $\text{-NH-CHR}_5\text{-COOH}$ steht, worin R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly.

Mit dem Begriff "Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure" sind die am α -Kohlenstoffatom der Aminosäure stehenden Reste jeder natürlichen oder synthetisch hergestellten Aminosäure gemeint. Die Aminosäurereste R_1 und R_2 können in der D- und der L-Konfiguration vorliegen. Bevorzugt ist die natürliche L-Konfiguration. Im Folgenden werden zur Kennzeichnung der Aminosäuren die üblichen Abkürzungen bzw. Bezeichnungen im Drei-Buchstaben-Code verwendet.

Gemäß einer Ausführungsform werden insbesondere Verbindung der Formel (I) verwendet bzw. beansprucht, in denen R_1 für einen L-Aminosäurerest $\text{-NH-CHR}_4\text{-COOH}$ und R_2 für einen L-Aminosäurerest $\text{-NH-CHR}_5\text{-COOH}$ steht, worin R_4 und R_5 gleich oder voneinander verschieden sein können und die oben angegebene Bedeutung haben. Stärker bevorzugt sind R_4 und R_5 unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly.

Gemäß einer anderen Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) verwendet bzw. beansprucht, in denen R_1 für -OR_3 und R_2 für einen L-Aminosäurerest $\text{-NH-CHR}_5\text{-COOH}$ steht, worin R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar, und Me-Gly.

Ganz besonders bevorzugt handelt es sich bei R_3 in beiden Ausführungsformen um eine polare Aminosäure, noch stärker bevorzugt um eine Ladung tragende Aminosäure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin und Histidin.

Wenn der Rest R_1 $-OR_3$ bedeutet, d.h. die erfindungsgemäß zu verwendende bzw. beanspruchte Verbindung der Formel (I) ein Monoamidofumarsäuremonoester bzw. ein Monoamid ist, ist R_3 vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-24} -Alkylrest, vorzugsweise einem C_{1-6} -Alkylrest, Phenyl oder einen C_{6-10} -Arylrest, und ist dieser Rest gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert. Vorzugsweise ist R_3 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl. Am meisten bevorzugt ist R_3 Methyl oder Ethyl.

Gemäß einer anderen Ausführungsform werden erfindungsgemäß Verbindungen der Formel (I) verwendet, in denen R_1 für $-OR_3$, vorzugsweise mit R_3 = Methyl oder Ethyl, und R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100, vorzugsweise 2 bis 30 und am meisten bevorzugt 5 bis 25 Aminosäuren steht. Bei dem Peptidrest kann es sich um einen natürlichen, einen rekombinanten oder synthetischen Peptidrest handeln.

Stärker bevorzugt ist der Peptidrest R_2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Gerinnungsfaktoren und Cyclosporinen sowie Derivaten und Fragmenten derselben. Die Peptide können aus natürlichen Quellen aufgereinigt, rekombinant gewonnen oder gemäß bekannter Verfahren synthetisiert werden. Bevorzugt werden synthetische Peptide verwendet.

Die Ankopplung des Fumarsäurekörpers an ein solches funktionelles Peptid hat den Vorteil, dass über das Peptid eine zielgerichtete Übermittlung des Wirkstoffs "Fumarsäurekörper" an Zielzellen erfolgen kann, mit denen der Peptidanteil der erfindungsgemäßen Amide wechselwirkt. Gleichzeitig kann der Peptidanteil eine eigene Wirkung auf die zu therapierende Erkrankung ausüben, so dass in diesem Fall eine Kombinationstherapie bewirkt werden kann. Kombinationstherapie und/oder zielgerichtete Verabreichung ermöglichen jedoch

die Verringerung der zu verabreichenden Dosis in wünschenswerter, ggf. sogar synergistischer Weise.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann der Peptidrest ein Cyclosporinrest sein, dessen Cyclus an jeder Peptidbindung gespalten sein kann, um die Fumarsäure-Amidbindung einzugehen. Erfindungsgemäß können grundsätzlich alle Cyclosporine über eine Amidbindung an den Fumarsäurekörper gebunden werden. Da Cyclosporine cyclische Peptide sind, wird hierzu der Peptidring des Cyclosporins grundsätzlich an beliebiger Stelle (an einer beliebigen Amidbindung) gespalten, um ein linearisiertes Cyclosporin, das zum Eingehen einer Amidbindung befähigt ist, zu erhalten. Bevorzugt handelt es sich um vor Position 1 linearisiertes Cyclosporin A.

Mit dem Begriff "Peptidhormone", wie er hier verwendet wird, sind physiologisch hochaktive Peptide, die Hormon oder hormon-ähnliche Wirkung entfalten, mit ungefähr bis zu 100 Aminosäuren gemeint. Als Beispiele hierfür sind zu nennen die glandulären Peptidhormone der Hypophyse wie das Corticotropin, das Follitropin, das Lutropin, das Melanotropin, das Prolactin, das Somatotropin, das Thyrotropin, das Oxytocin und das Vasopressin, die Releasing-Hormone und Inhibiting Factors des Hypothalamus, die Peptidhormone aus Pankreas, Magen oder Darm wie das Glucagon, das Insulin, das Somatostatin, das Secretin, das Gastrin und das Cholecystokinin, die Peptidhormone der Schilddrüse wie das Calcitonin und das Parathyrin und ähnliche.

Mit dem Begriff "Wachstumsfaktoren" sind hormonartige Peptide und Proteine gemeint, die die Zellteilung und Zelldifferenzierung fördern, für Wachstum und Organentwicklung sorgen sowie für die Wundheilung gebraucht werden. Beispiele hierfür sind Kolonie-stimulierende Faktoren, der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), das Erythropoietin, Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, hämatopoietische Wachstumsfaktoren, Hepatocyten-Wachstumsfaktoren, Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren, der Platelet Derived Growth Factor (PDGF), das Thrombopoietin, transformierende Wachstumsfaktoren, virale Wachstumsfaktoren, aber auch die Interleukine.

Mit dem Begriff "Cytokine", wie er hier verwendet wird, sind Polypeptide gemeint, die von Zellen ausgeschieden werden und nach Bindung an spezifische Rezeptoren die Funktion anderer, meist benachbarter Zellen beeinflussen können. Cytokine regeln vor allem das komplizierte Wechselspiel der Zellen des Immunsystems. Als Beispiele solcher Cytokine sind Interferone, Interleukine, Chemokine oder Kolonie-stimulierende Faktoren zu nennen.

Mit dem Begriff "Neurotransmitter" sind Botensubstanzen gemeint, die an den Synapsen des Nervensystems die Signal- oder Informationsübertragung auf chemischem Wege bewirken. Nach ihrer chemischen Beschaffenheit werden bei den Neurotransmittern Aminosäuren wie Glutaminsäure, Aminosäurederivate wie das Acetylcholin, Monoamine wie die Catecholamine wie das L-Noradrenalin, das L-Adrenalin und das Dopamin, das Serotonin und Peptide unterschieden. Eine Untergruppe der Neurotransmitter sind demgemäß die "Neuropeptide" wie das Bradykinin, aber auch die Enkephaline, das Endorphin usw. .

Mit dem Begriff "Gerinnungsfaktoren" wie er hier verwendet wird, sind Proteine der Gerinnungskaskade gemeint. Gleichermäßen kann es sich bei dem erfindungsgemäß über eine Amidbindung an die Fumarsäure anzukoppelnden Peptid um ein Antikörperfragment handeln, wobei dieses Fragment vorzugsweise ebenfalls eine Erkennungssequenz und/oder Bindungssequenz umfasst.

Von allen genannten erfindungsgemäß geeigneten Peptiden können auch Fragmente und/oder Derivate derselben eingesetzt werden. Mit dem Begriff "Fragment" ist ein zur Amidbindung befähigtes Teilstück der oben genannten Peptide gemeint. Vorzugsweise umfasst das Teilstück Erkennungssequenzen für die Vermittlung einer Bindung an einen Zellrezeptor und/oder ein aktives Zentrum zur Übermittlung einer Wirkfunktion.

Mit dem Begriff "Derivat" ist ein Peptid gemeint, das sich aus den oben genannten Peptiden und/oder Fragmenten durch homologe Substitution, Deletion oder Insertion einer oder mehrerer Aminosäure(n) in die bzw. aus der Peptidkette ableiten lässt.

Die erfindungsgemäßen Fumarsäureamide können gemäß der oben genannten US-Patente von Blank hergestellt werden.

In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel, enthaltend ein wie oben definiertes Fumarsäureamid oder Gemische derselben. Die über die erfindungsgemäße Verwendung und/oder durch den Einsatz der beanspruchten Fumarsäureamide erhaltenen Arzneimittel können für die orale, nasale, parenterale, rectale, pulmonale, ophthale oder transdermale Verabreichung geeigneter Form vorliegen.

Bevorzugt ist das Arzneimittel zur oralen Verabreichung bestimmt und liegt in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, in Kapseln gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln gefüllten Pellets oder in Kapseln gefülltem Pulver vor.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Arzneimittel eine feste orale Dosisform und weist dann noch bevorzugter einen magensaftresistenten Überzug auf. Beispielsweise kann dieser Überzug auf Tabletten, Dragees, Mikrotabletten, Pellets oder Kapseln vorgesehen sein.

Grundsätzlich kann das erfindungsgemäße Arzneimittel geeignete, pharmazeutisch annehmbare Träger, Hilfsstoffe, Zusatzstoffe usw. enthalten. Diese sind dem Fachmann bekannt und bedürfen keiner Erläuterung.

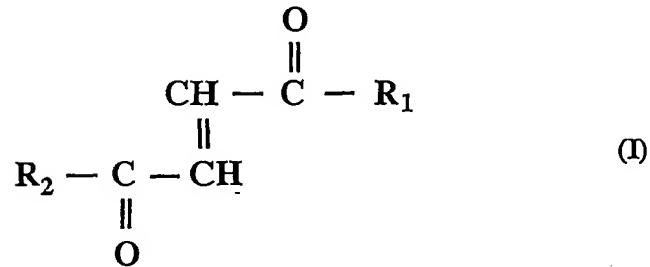
Am meisten bevorzugt ist die Verwendung von Mikrotabletten oder Pellets. Bevorzugt weisen diese ohne Beschichtung einen mittleren Durchmesser von 300 bis 5000 μm , stärker bevorzugt 300 bis 2000 μm auf.

Bei parenteraler Verabreichung über Injektion liegt die Zubereitung in hierfür geeigneter Form vor. Es können alle üblichen flüssigen, für die Injektion geeigneten Träger verwendet werden.

In jedem Fall ist bevorzugt, dass das Arzneimittel pro Einzeldosis eine Menge des Fumarsäureamids der Formel (I) enthält, die einer Menge von 1 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg und am meisten bevorzugt 10 bis 200 mg Fumarsäure entspricht bzw. äquivalent ist.

Patentansprüche

1. Verwendung von Fumarsäureamiden der allgemeinen Formel (I)



in der

R_1 für OR_3 oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ steht, worin R_3 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C_{1-24} -Alkylrest, ein Phenylrest oder C_{6-10} -Aralkylrest und R_4 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und

R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ oder einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100 Aminosäuren steht, worin R_5 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist,

zur Herstellung eines Arzneimittels

- (1) zur Therapie einer Autoimmunerkrankung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder

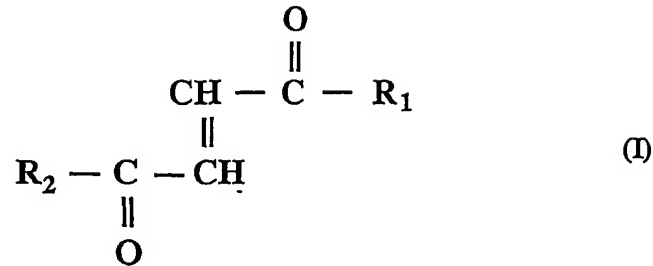
Basedow Krankheit), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,

- (2) zur Verwendung in der Transplantationsmedizin,
- (3) zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien, sowie
- (4) zur Therapie von NFkappaB vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarteritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteoarthritis, Gicht, Atherosklerosis, der Reiter's Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert T Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie, Adenoviralen Erkrankungen wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie, der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV-(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling, interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore, der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika, Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie Mamma Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloischen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und den Castleman-Tumor.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin R_1 für einen L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ und R_2 für einen L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ steht, worin R_4 und R_5 gleich oder voneinander verschieden sein können und die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
3. Verwendung nach Anspruch 2, worin R_4 und R_5 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly.
4. Verwendung nach Anspruch 1, worin R_1 für $-\text{OR}_3$ und R_2 für einen L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ steht, worin R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar, und Me-Gly.
5. Verwendung nach Anspruch 1, worin R_1 für $-\text{OR}_3$ und R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 30 Aminosäuren steht.
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 5, worin der Peptidrest R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Gerinnungsfaktoren und Cyclosporinen sowie Derivaten und Fragmenten derselben.
7. Verwendung nach Anspruch 6, worin der Peptidrest ein Cyclosporinrest ist, dessen Cyclus an jeder Peptidbindung gespalten sein kann, um die Fumarsäure-Amidbindung einzugehen.
8. Verwendung nach Anspruch 7, worin es sich um in vor Position 1 linearisiertes Cyclosporin A handelt.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R_3 einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-24} -Alkylrest, einen Phenylrest oder einen C_{6-10} -Arylrest darstellt und dieser Rest gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert ist, vorzugsweise ist R_3 : Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.
10. Verwendung nach Anspruch 9, worin R_3 Methyl oder Ethyl ist.
11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel in für die orale, nasale, parenterale, rectale, pulmonale, ophthalmale oder transdermale Verabreichung geeigneter Form vorliegt.
12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel zur oralen Verabreichung bestimmt ist und in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, Mikrotabletten, Pellets oder Pulver vorliegt.
13. Verwendung nach Anspruch 12, worin das Arzneimittel eine feste orale Dosisform ist und einen magensaftresistenten Überzug aufweist.
14. Verwendung nach Anspruch 12, worin die Mikrotabletten oder Pellets ohne Beschichtung einen mittleren Durchmesser von 300-5000 μm aufweisen, vorzugsweise 300-2000 μm .
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei das Arzneimittel pro Einzeldosis eine Menge des Fumarsäureamids der Formel (I) enthält, die 1 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg Fumarsäure entspricht.

16. Fumarsäureamid der Formel (I)



in der

R_1 für OR_3 oder für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ steht, worin R_3 Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls substituierter C_{1-24} -Alkylrest, ein Phenylrest oder ein C_{6-10} -Aralkylrest und R_4 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist, und

R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen D- oder L-Aminosäurerest $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ oder für einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 100 Aminosäuren steht, worin R_5 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure ist,

mit der Maßgabe, dass

- dann, wenn $\text{R}_3 = \text{H}$ ist, R_2 ein Peptidrest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Gerinnungsfaktoren und Cyclosporinen, Derivaten und Fragmenten derselben, und
- dann, wenn $\text{R}_1 = -\text{NH}-\text{CHR}_4-\text{COOH}$ ist, R_2 ein Peptidrest ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Cyclosporinen, Gerinnungsfaktoren und Derivaten und Fragmenten derselben, oder für $-\text{NH}-\text{CHR}_5-\text{COOH}$ steht, worin R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar und Me-Gly.

17. Fumarsäureamid nach Anspruch 16, worin R_1 für $-OR_3$ und R_2 für einen L-Aminosäurerest $-NH-CHR_5-COOH$ steht, worin R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Trp, Phe, Met, Tyr, Thr, Cys, Asp, Gln, Asp, Glu, Lys, Arg, His, Citrullin, Hcy, Hse, Hyp, Hyl, Orn, Sar, und Me-Gly.
18. Fumarsäureamid nach Anspruch 16, worin R_1 für $-OR_3$ und R_2 für einen über eine Amidbindung gebundenen Peptidrest mit 2 bis 30 Aminosäuren steht.
19. Fumarsäureamid nach Anspruch 16 oder 18, worin der Peptidrest R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Neurotransmittern, Neuropeptiden, Antikörperfragmenten, Cyclosporinen, Gerinnungsfaktoren sowie Derivaten und Fragmenten derselben.
20. Fumarsäureamid nach Anspruch 19, worin das Peptidrest ein Cyclosporinrest ist, dessen Cyclus an jeder Peptidbindung gespalten sein kann, um die Fumarsäure-Amidbindung einzugehen.
21. Fumarsäureamid nach Anspruch 20, worin es sich um in vor Position 1 linearisiertes Cyclosporin A handelt.
22. Fumarsäureamid nach einem der Ansprüche 16 bis 21, worin R_3 einen linearen, verzweigten, cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-24} -Alkylrest, einen Phenylrest oder einen C_{6-10} -Arylrest darstellt und dieser Rest gegebenenfalls mit Halogen (F, Cl, Br, I), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert ist, vorzugsweise ist R_3 : Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl.
23. Fumarsäureamid nach Anspruch 22, worin R_3 Methyl oder Ethyl ist.

24. Arzneimittel, enthaltend ein Fumarsäureamid nach einem der Ansprüche 16 bis 23.
25. Arzneimittel nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel in für die orale, nasale, parenterale, rectale, pulmonale, ophthale oder transdermale Verabreichung geeigneter Form vorliegt.
26. Arzneimittel nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel zur oralen Verabreichung bestimmt ist und in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, Mikrotabletten, Pellets oder Pulver vorliegt.
27. Arzneimittel nach Anspruch 26, worin das Arzneimittel eine feste orale Dosisform ist und einen magensaftresistenten Überzug aufweist.
28. Arzneimittel nach Anspruch 26, worin die Mikrotabletten oder Pellets ohne Beschichtung einen mittleren Durchmesser von 300-5000 μm aufweisen, vorzugsweise 300-2000 μm .
29. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 24 bis 28, wobei das Arzneimittel pro Einzeldosis eine Menge des Fumarsäureamids der Formel (I) enthält, die 1 bis 500 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg, Fumarsäure entspricht.